

Patent Literature Info

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Application Number</b>      | 94103369  |
| <b>Publication Number</b>      | 1107474   |
| <b>Approval Number</b>         |   |
| <b>Application Date</b>        | 1994.03.31  |
| <b>Publication Date</b>        | 1995.08.30  |
| <b>Approval Pub. Date</b>      |   |
| <b>Granted Patent Date</b>     |   |
| <b>Granted Pub. Date</b>       |   |
| <b>Title</b>                   | Method for preparing tetrahydro-carbazolone derivative  |
| <b>Intl. Class. Nr.</b>        | C07D403/06  |
| <b>CaTegory Class. Nr.</b>     | 18D; 23E  |
| <b>PRiority Data</b>           |   |
| <b>COuntry &amp; City Code</b> | 11  |
| <b>Applicant(s) Name</b>       | Sida Biological Tech. Inst., Beijing  |
| <b>Postal Code</b>             | (100009)  |
| <b>Inventor(s) Name</b>        | Ran Hongxing; Ding Juping   |
| <b>Attorney &amp; Agent</b>    | CHENG FENGRU  |
| <b>Agency Code</b>             | 11100The Patent Agency of Beijing City  |
| <b>Agency Address</b>          | (100035)No.16 the South Main Road, Xizhimen, West District of Beijing   |
| <b>Microfiche Nr.</b>          |   |
| <b>Legal Status</b>            | Substantial Examination   |
| <b>Finishing result</b>        | Deemed withdraw   |
| <b>Document Page(s)</b>        | 005   |
| <b>Figure Page(s)</b>          |   |
| <b>Amount of claim(s)</b>      | 004   |
| <b>Abstract</b>                | The process for peparing a medical heterocyclic compound, tetrahydro-carbazolone derivative features simple method, shorter preparing period and mild reaction condition. |



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94103369.4

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D403 / 06

[43]公开日 1995 年 8 月 30 日

[22]申请日 94.3.31

[71]申请人 北京四达生物技术研究

地址 100009北京市西城区鼓楼西大街大石碑  
胡同 22 号

[72]发明人 冉红星 丁炬平

[74]专利代理机构 北京市专利事务所

代理人 程凤儒

/ / (C07D403 / 06, 209 : 88, 233 : 61)

说明书页数:

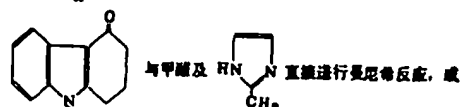
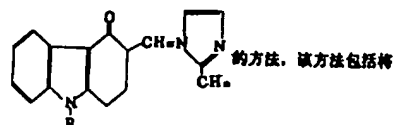
附图页数:

[54]发明名称 一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法

[57]摘要

本发明是一种医药用的杂环化合物的制备方法。  
是制备

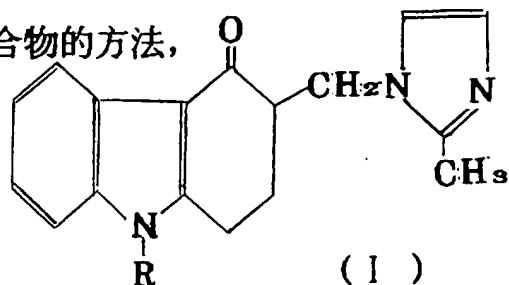
或其盐反应, 本方法简单、省时, 反应条件温和, 适于工业化生产。



(BJ)第 1456 号

# 权 利 要 求 书

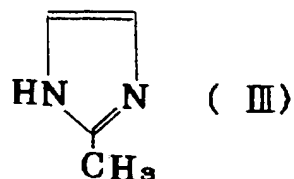
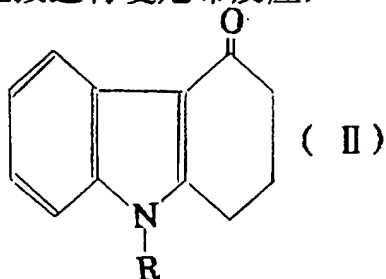
1、制备通式( I ) 的化合物的方法,



( 式中R 表示一个氢原子或一个甲基)

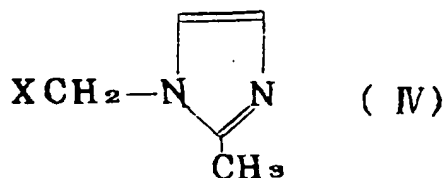
其特征在于该制备过程包括:

( A )、将通式( II ) 的化合物与甲醛及结构式( III ) 的化合物直接进行曼尼希反应,



或者

( B )、将通式( II ) 的化合物或其被保护衍生物与化学式( IV ) 的化合物或其盐起反应,



(X: Cl 或 Br) 。

2、根据权利要求1 的方法, 其特征在于所述的方法( A )

中，反应是在催化量的胺或其盐存在条件下进行的，反应温度在-20℃—120℃范围内。

3、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的方法(B)是以酰胺或醚为溶剂，反应是在-20℃—120℃范围内进行的。

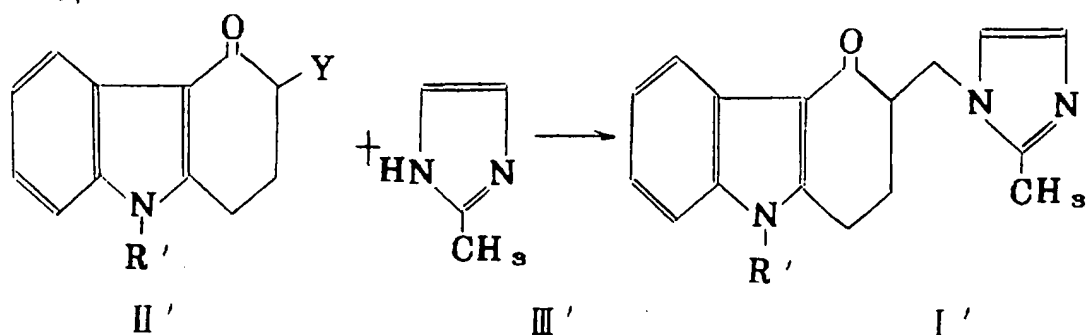
4、根据权利要求3的方法，其特征在于所述的方法(B)是在碱性条件下进行的，所采用的碱是碱金属的氢化物或氨基化物。

# 说明书

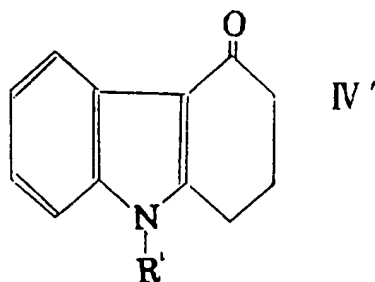
## 一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法

本发明是一种医药用的杂环化合物的制备方法。

经检索，专利号为8 5 1 0 5 6 4 3 的专利文件中公开了一种1、2、3、9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮类和其盐以及溶剂化物的制备方法。该制备方法包括有将通式II'的化合物或它的被保护的衍生物与通式III'的咪唑或其盐反应生成通式I'的化合物的反应，即：



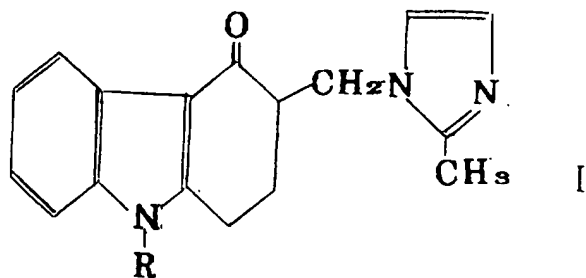
上述反应是制备过程中的主要步骤，在该步骤之前要将通式IV'的化合物转化为通式II'的化合物，



即生成通式 I 的化合物，要经两步反应：先进行曼尼希反应，然后进行取代反应，操作繁琐、费时，这样就不可避免地给减少工业污染，提高产品的纯度，降低成本等工作带来一定的困难，因此也就不利于工业化大生产。

本发明的目的是提供一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法，该方法制备过程较简单、易于提纯、工业污染小、成本低、产品杂质少、利于工业化生产。

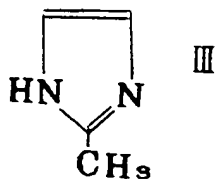
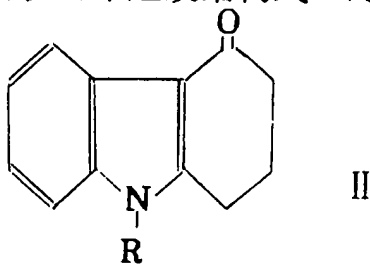
本发明是通过下述方式实现的。制备通式 I 的化合物的方法，



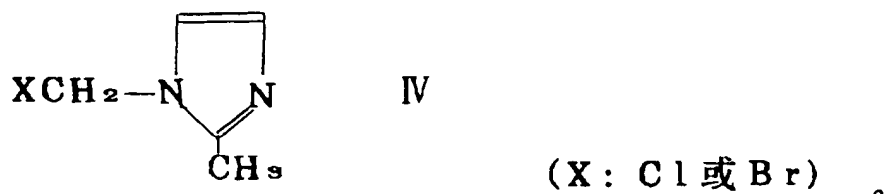
(式中R表示一个氢原子或一个甲基)

该制备过程包括：

(A)、将通式 II 的化合物与甲醛及结构式 III 的化合物直接进行曼尼希反应。



(B)、将通式II的化合物或其被保护衍生物与化学式IV的化合物或其盐起反应,



所述的方法(A)中,反应是在催化量的胺或其盐存在条件下进行的,反应温度在 $-20^{\circ}\text{C}$ — $120^{\circ}\text{C}$ 范围内。

所述的方法(B)是以酰胺或醚为溶剂,反应是在 $-20^{\circ}\text{C}$ — $120^{\circ}\text{C}$ 范围内进行的。所采用的酰胺如:二甲基甲酰胺,所采用的醚如:四氢呋喃、乙二醇二甲醚。

所述的方法(B)是在碱性条件下进行的,所采用的碱是碱金属的氢化物或氨基化物。碱金属的氢化物如: $\text{NaH}$ 、 $\text{KH}$ ;碱金属的氨基化物如: $\text{NaNH}_2$ 、 $\text{KNH}_2$ 。

所述的化学式IV的化合物是由结构式III的化合物与多聚甲醛反应后经取代反应得到的。

在结构式III的化合物与多聚甲醛反应中,所适用的溶剂有醇类如:甲醇、乙醇,或醚类如:四氢呋喃。反应温度: $0-100^{\circ}\text{C}$ 。在其之后的取代反应中,所适用的溶剂有卤代烷如: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。反应温度: $-10^{\circ}\text{C}$ — $250^{\circ}\text{C}$ 。

下面用实施例进行详细说明。

实施例1:

将2 g 的N-甲基咪唑酮溶于50 ml 冰醋酸中，再加入0.6g 的多聚甲醛、1.6g的2-甲基咪唑及微量的二甲胺或其盐酸盐，反应20 小时左右经减压浓缩、乙酸乙酯萃取，得到约0.7 g 的产物，再重结晶粗产品，得到白色晶体的1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-咪唑-4-酮。该产品的熔点为230℃—232℃。

#### 实施例2：

步骤(1)：将5 g 的2-甲基咪唑溶于75 ml 无水乙醇中，再加入2.2g 多聚甲醛，搅拌回流2 小时后浓缩、冷却得到6.7g白色固体的2-甲基-1-羟甲基咪唑。该步骤中的收率为98%，该步骤中的产品熔点为90—94℃。

步骤(2)：将10 ml 的SOCl<sub>2</sub> 冰浴冷却搅拌下，在15—20 分钟内慢慢加入5 g 的步骤(1)得到的2-甲基-1-羟甲基咪唑，在室温条件下搅拌1 小时，然后回流15 分钟，减压浓缩至干，再加入50 ml 丙酮处理，得到5.4 g 类白色固体的2-甲基-1-氯甲基咪唑。该步骤中的收率为73%，该步骤中的产品熔点为144—148℃。

步骤(3)：将1.44 g NaH溶于40 ml 二甲基甲酰胺中，在60℃温度搅拌下，加入5.2g的步骤(2)得到的2-甲基-1-氯甲基咪唑和8 g 的N-甲基咪唑酮，反应6 小时后，经抽滤浓缩得粗品，最后用甲醇重结晶得到1.2 g 的白色的1、

2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮。

#### 实施例3：

将2.5g的NaH溶于50 ml的二甲基甲酰胺中，在温度为60℃并进行搅拌情况下加入6.68g的2-甲基-1-氯甲基咪唑盐酸反应约0.5小时后，再加入8g的N-甲基-4氢吡唑酮，反应8小时左右，经处理，得粗品，甲醇重结晶得到白色晶体的1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮。该产品的熔点为231℃-232℃。

#### 实施例4：

将1.44gNaH溶于20 ml的二甲基甲酰胺中，再加入8g的N-甲基-4氢吡唑酮，搅拌1-2小时后加入6.68g的2-甲基-1-氯甲基咪唑盐酸盐及3.5 ml三乙基胺的均匀混合液，加热反应10小时，经过滤、浓缩后得到1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮。

本发明的一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法，制备过程较为简单、易于提纯，最终产品含杂质少，利于降低成本、减少工业污染。在方法(A)中通式II的化合物与结构式III的化合物直接进行曼尼希反应，操作简单、省时、利于工业化生产。本发明的方法的反应条件温和，适于工业化生产。

Examples:

- 1     2 g compound **II** ( $R=CH_3$ ) was dissolved in 50 ml acetic acid followed by addition of 0.6 g paraformaldehyde, 1.6 g compound **III** and a bit of dimethyl amine or its HCl salt. After reaction for ~20 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. 0.7 g product was obtained which was recrystallized to give a white crystal **I** (mp 230~232<sup>0</sup>C).
- 2     Step(1): 5 g compound **II** ( $R=CH_3$ ) was dissolved in 75 ml ethanol followed by addition of 2.2 g paraformaldehyde. Mixture was refluxed for 2 hours and concentrated to obtain 6.7 g white solid, compound **IV** (OH compound). The yield was 98%, mp. 90-94<sup>0</sup>C.  
  
Step(2): 5 g compound **IV** (OH compound) was slowly added to SOCl<sub>2</sub> under cooling with ice water and completed within 20 min. After further stirring at rt for 1 hour and refluxing for 15 min. it was concentrated in vacuum. After treatment with 50 ml acetone 5.4 g off-white solid compound **IV** (Cl compound) was obtained Yield was 73%, mp. 144-148<sup>0</sup>C.  
  
Step(3): 5.2 g compound **IV** (from step 2) and 8 g compound **II** were added into a solution of 1.44 g NaH in 40 ml DMF at the temperature of 60<sup>0</sup>C with stirring. After further stirred for 6 hours, mixture was concentrated to obtain crude product which was recrystallized in methanol to furnish a white solid **I** (1.2 g).
- 3     6.68 g compound **IV** (HCl salt? from step 2?) was added into a solution of 2.5 g NaH in 50 ml DMF at the temperature of 60<sup>0</sup>C with stirring. After further stirred for 0.5 hours, 8 g compound **II** was added and further stirred for ~8 hours. Obtained crude product was recrystallized in methanol to furnish a white solid **I**. mp. 231-232<sup>0</sup>C.
- 4     8 g compound **II** was added into a solution of 1.44 g NaH in 20 ml DMF. After further stirring for 1-2 hours, a mixture of 6.68 g compound **IV** HCl salt (from step 2) and 3.5 ml triethyl amine were added and further stirred with heating for 10 hours. Concentration in vacuum obtained product.